

Tratamentul depresiei cu Valdoxan prin perspectiva circadiană

Depression treatment with Valdoxan through circadian perspective

Prof. Dr. Dan PRELIPCEANU

Spitalul de Psihiatrie „Dr. Alexandru Obregia“, UMF „Carol Davila“, București

Cele mai multe dintre procesele biochimice, fiziologice și comportamentale ale entităților vii sunt reglate de ritmurile circadiene. Acestea sunt fenomene adaptative ale organismului generate endogen, cu un ciclu de aproximativ 24 de ore și care prezintă un rol fundamental în funcționalitatea normală a mamiferelor.

În esență, activitatea circadiană a organismului uman este influențată de „ceasul intern al organismului“, nucleul suprachiasmatic localizat în hipotalamus, sincronizat constant ca răspuns la stimulii din mediul extern (denumiți și „zeitgebers“ în terminologia germană). Cel mai important dintre acești stimuli este considerat a fi lumina, prin fluctuația ciclului lumină-întuneric. Ca răspuns la această fluctuație, organismul uman acționează printr-o variație ritmică circadiană a unor funcții cognitive și fiziologice cum ar fi dispoziția, temperatura corpului, somnul, tensiunea arterială, producerea de hormoni, digestia și activitatea imună. Desincronizarea ritmurilor circadiene și implicit perturbarea acestor funcții cognitive și fiziologice pot avea consecințe medicale serioase, în special cu impact psihologic (1-3).

Studii recente au demonstrat faptul că desincronizarea ritmurilor circadiene este o caracteristică a pacienților cu depresie. Depresia majoră este o afecțiune heterogenă caracterizată prin afectarea serioasă a ritmurilor circadiene biologice, psihologice și comportamentale. La pacienții cu depresie, în particular, ritmurile circadiene sunt evident desincronizate, rezultatul fiind afectarea dispoziției

sau a ritmului somn-veghe (somnul, dar și funcționalitatea zilnică) sau a unor parametri biologici precum cortizolul plasmatic, melatonina plasmatică sau temperatura corporală (1-4).

Dacă am lua doar exemplul de variație a dispoziției pentru întreaga perioadă a zilei, se poate observa cum la subiecții sănătoși există o ameliorare a acestei stări în primele ore ale zilei, urmată de o diminuare progresivă pentru restul perioadei din zi. În comparație cu subiecții sănătoși, pacienții cu depresie au o dispoziție mult redusă în timpul dimineții, care apoi crește liniar pe parcursul zilei (*Fig. 1*). Mai mult, cu cât intensitatea simptomelor este mai pronunțată, cu atât diferența variației dispoziției la pacienții cu depresie comparativ cu cea a subiecților sănătoși este mai marcată (5).

Adesea simptomele de depresie care rezultă din alterarea ritmurilor circadiene nu sunt tratate optim de către antidepressivele tradiționale sau chiar sunt prezente și după obținerea remisiei, ca simptome reziduale. Această situație are cel mai adesea drept consecință dificultatea în menținerea remisiei obținute, în cele mai multe cazuri crescând riscul de recăderi și recurențe la pacienții cu depresie (6-9).

Înțelegerea importanței ritmurilor circadiene în depresie și abordarea corectă a tratamentului acestei afecțiuni luând în calcul perspectiva circadiană este cheia pentru obținerea unei remisii eficiente și susținute a depresiei.

Pentru o lungă perioadă de timp, tratamentul depresiei a fost dominat de ipoteza monoaminergică, al cărei obiectiv este de a regla nivelul monoaminelor

Adresă de corespondență:

Prof. Dr. Dan Prelipceanu, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, Str. Dionisie Lupu, Nr. 37, București

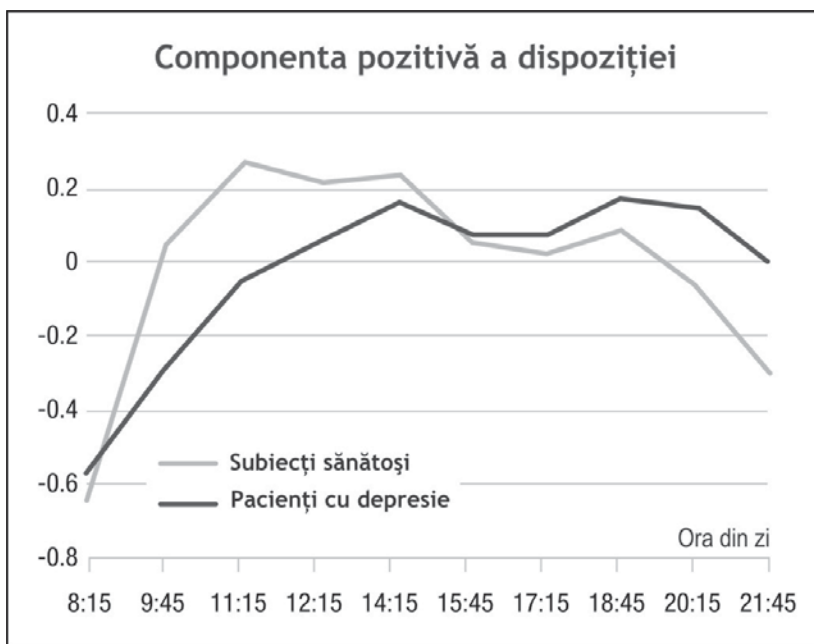


FIGURA 1. Variația circadiană a dispoziției la pacienții cu depresie comparativ cu subiecții sănătoși (5)

(serotonină, noradrenalină, dopamină) pentru a obține controlul simptomelor de depresie. Această abordare s-a dovedit a fi eficientă în unele cazuri, existând totuși un procent important de pacienți care nu au răspuns la tratament, care au raportat simptome reziduale persistente după obținerea remisiei sau la care remisia nici măcar nu a fost obținută. În aceste condiții, a fost evidentă necesitatea extinderii cercetărilor pentru identificarea unei noi abordări a managementului depresiei, independentă

de ipoteza monoaminergică, pentru obținerea și menținerea unei remisii susținute (6-7).

Valdoxan (agomelatina) este un antidepresiv cu totul inovator, care abordează tratamentul depresiei într-un mod cu totul nou, prin resincronizarea ritmurilor circadiene alterate la pacienții cu depresie. Valdoxan este primul antidepresiv melatoninergic, agonist al receptorilor melatoninergici MT1 și MT2 și antagonist al receptorilor serotoninergici 5HT-2c și deschide o clasă complet nouă de antidepresive.

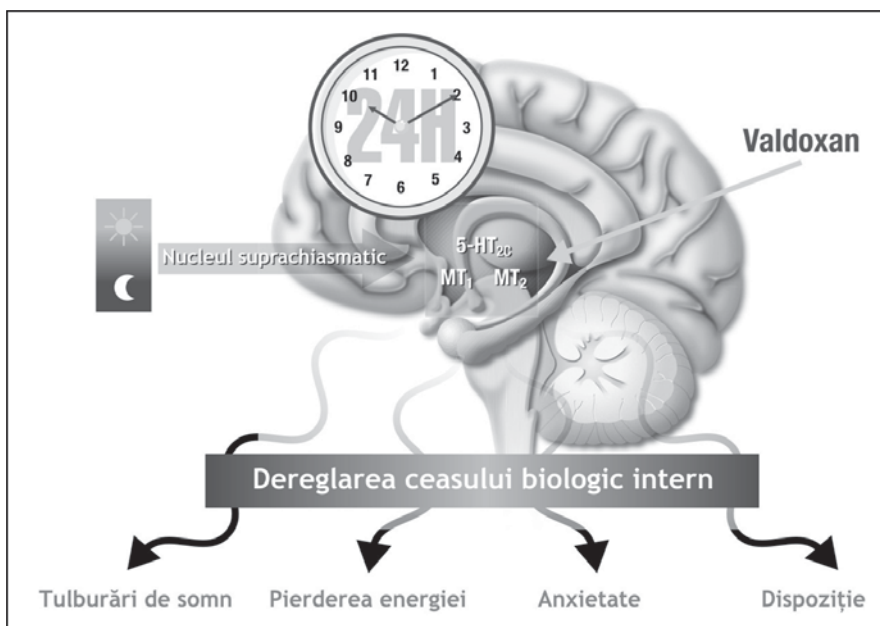


FIGURA 2. Datorită mecanismului de acțiune unic între antidepresive, Valdoxan resincronizează ritmurile circadiene alterate la pacienții cu depresie

Datorită mecanismului său de acțiune unic între antidepresive, Valdoxan resetează ceasul intern al organismului și resincronizează în acest fel ritmurile circadiene alterate la pacienții cu depresie (Fig. 2). Rezultatul acestei acțiuni este o eficacitate anti-depresivă remarcabilă, instalată rapid încă din prima săptămână de tratament prin ameliorarea unor simptome esențiale în depresie a căror îmbunătățire contribuie semnificativ la creșterea calității vieții de zi cu zi a pacienților cu depresie (10).

Spre deosebire de antidepresivele tradiționale monoaminergice la care debutul în instalarea acțiunii are loc după cel puțin 2 săptămâni, Valdoxan ameliorează simptomele esențiale din depresie încă de la începutul tratamentului și menține această eficacitate remarcabilă pe termen lung. Într-un studiu desfășurat pe o perioadă de 6 săptămâni s-a demonstrat ameliorarea unor parametri cum ar fi „starea de bine“ sau „calitatea somnului“ încă din prima săptămână, superior unui antidepresiv tradițional ce inhibă recaptarea de serotonină și noradrenalină, venlafaxina (Fig. 3). Prin restaurarea ritmurilor circadiene Valdoxan ameliorează încă din prima săptămână simptomele esențiale în depresie, care afectează în mod evident starea pacienților și care sunt frecvent reclamate de către aceștia (11,12).

Eficacitatea antidepresivă remarcabilă a Valdoxan a fost demonstrată și față de alte antidepresive tradiționale folosite în mod curent în practică, așa

cum este inhibitorul selectiv al recaptării de serotonină, sertralina (studiu desfășurat pe o perioadă de 6 săptămâni).

Încă din a 2-a săptămână de tratament, numărul de pacienți care au răspuns la tratamentul cu Valdoxan a fost de 2 ori mai mare decât cel al pacienților care au răspuns la tratamentul cu sertralina. De asemenea, încă din prima săptămână de tratament pacienții care au primit Valdoxan au raportat ameliorarea semnificativă a tulburărilor de somn (insomnia timpurie, insomnia, trezirea matinală) cu o îmbunătățire semnificativă a funcționalității zilnice. Acțiunea antidepresivă a Valdoxan a fost superioară sertralinei și în cazul altor parametri important de evaluat în depresie, așa cum sunt dispoziția depresivă, sentimentul de vină excesivă, lucrul și activitățile, anxietatea psihică și somatică sau simptomele somatice (evaluat cu ajutorul scalei Hamilton pentru depresie, Fig. 4) (13).

Cu Valdoxan pacienții își pot relua rapid activitățile zilnice regăsind plăcerea și interesul pentru activitățile obișnuite – o cină cu familia, o plimbare în parc sau o întâlnire cu prietenii. De asemenea, cu Valdoxan pacienții pot relua mai devreme activitățile profesionale și se pot întoarce mai rapid la viața normală de dinainte de episodul depresiv.

Ameliorarea rapidă și susținută a simptomelor de depresie – demonstrată în tratamentul cu Valdoxan – crește aderența pacienților la tratament, be-

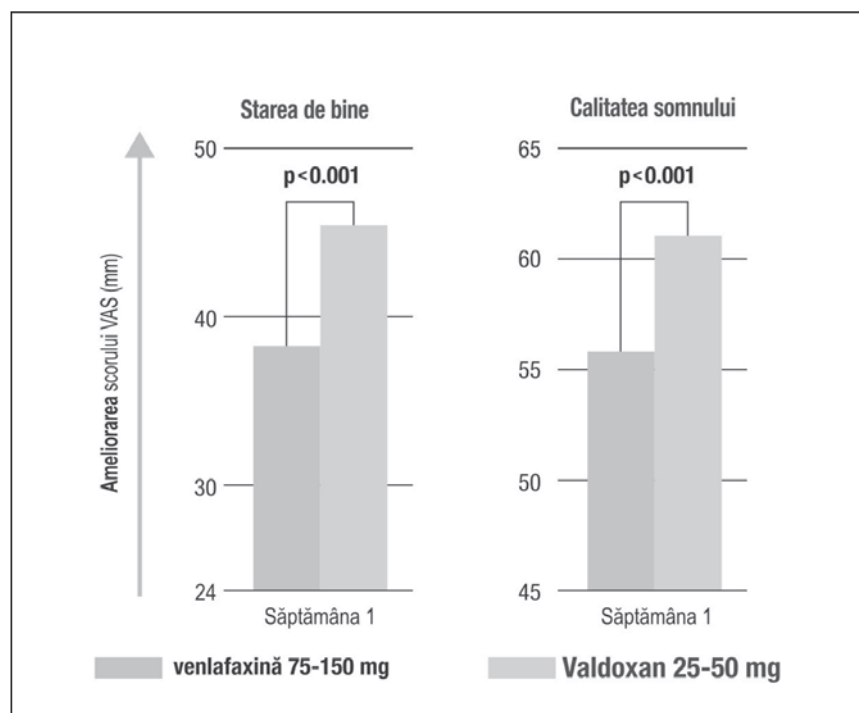


FIGURA 3. Valdoxan demonstrează o eficacitate antidepresivă remarcabilă încă din prima săptămână

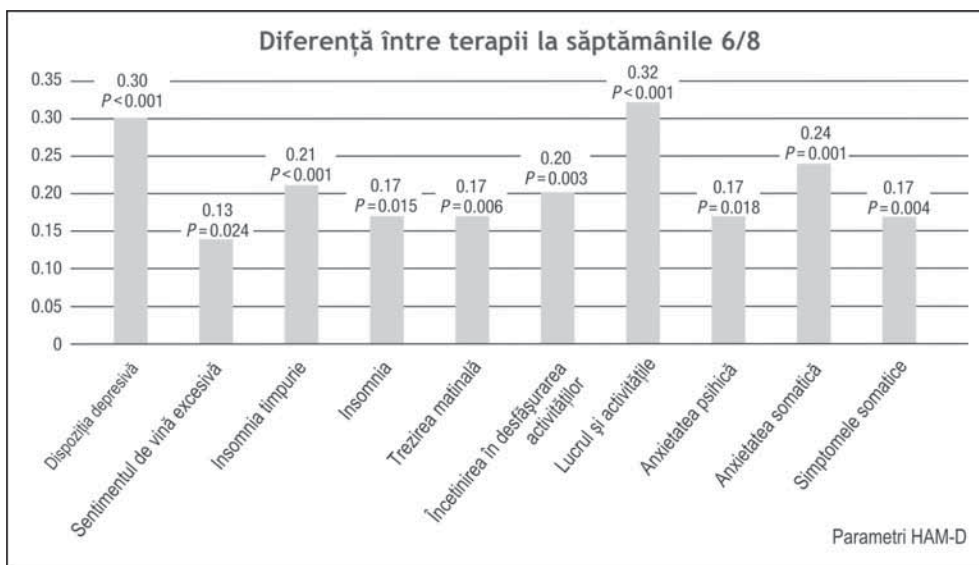


FIGURA 4. Valdoxan oferă o eficacitate remarcabilă asupra tuturor simptomelor esențiale în depresie

neficiu important corelat cu creșterea șanselor de reușită ale tratamentului antidepresiv și cu obținerea și menținerea unei remisii susținute (11-13).

Este important de menționat faptul că eficacitatea antidepresivă remarcabilă a Valdoxan, manifestată încă din prima săptămână de tratament, este confirmată pe parcursul tratamentului și menținută pe termen lung, din moment ce după 10 luni 8 din 10 pacienți tratați cu Valdoxan nu au recurențe (11, 14).

În concluzie, Valdoxan, primul antidepresiv melatoninergic, oferă pacienților cu depresie o eficacitate antidepresivă remarcabilă încă de la începutul tratamentului și care se menține pe termen lung, conducând pacienții către o remisie rapidă și susținută a simptomelor de depresie.

Valdoxan în practică:

- Ușor de prescrip: 1 comprimat de 25 mg seara la culcare
- Poate fi administrat cu sau fără alimente
- Fără modificarea greutății corporale, a funcției sexuale sau a parametrilor cardiovasculari
- Fără simptome de discontinuitate la întreruperea bruscă a tratamentului
- Se recomandă monitorizarea funcției hepatice la inițierea tratamentului și pe parcursul acestuia

BIBLIOGRAFIE

1. Racagni G, Riva MA, Popoli M – *Int Clin Psychopharmacol.* 2007; 22 (Suppl 2): S9-S14.
2. Maywood ES, O'Neil J, Wong GK et al – *Prog.Brain.Res.* 2006; 153:253-269.
3. Van Someren EJ, Riemersma-Van Der Lek RF – *Sleep Med Rev.* 2007; 11:465-484.
4. Mc Clung CA – *Pharmacol Ther.* 2007; 114:222-232.
5. Murray G – *Affect Disord.* 2007; 102:47-53.
6. Anseau M, Demyttenaere K, Heyrman J, Migeotte A, Leyman S, Mignon A – *Eur Neuropsychopharmacol.* 2009; 19:169-176.
7. Paykel ES, Ramana R, Cooper Z, Hayhurst H, Kerr J, Barocka A. – *Psychol. Med.* 1995; 25:1171-1180.
8. Nierenberg AA, Husain MM, Trivedi MH et al – *Psychol Med.* 2010; 40:41-50.
9. Franzen PL and Buysse DJ – *Dialogues Clin Neurosciences.* 2008; 10:473-481.
10. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR et al – *Am J Psychiatry.* 2006; 163:1905-1917.
11. Kennedy SH and Rizvi SJ – *CNS Drugs.* 2010; 24:479-499.
12. Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez E – *J Clin Psychiatry.* 2007; 68:1723-1732.
13. Kasper S, Hajak G, Wulff K et al – *J Clin Psychiatry.* 2010; 71:109-120
14. Kasper S, Hale A, Lemoine P, Quera Salva MA – Superior efficacy results of agomelatine in a pooled analysis versus SSRI/SNRI. Presented at the 23rd ECNP Congress, 28th August-1st September 2010, Amsterdam, Netherlands